

460,345 NO 8/19

From: Wilson, Michael  
Sent: Monday, August 18, 2003 4:03 PM  
To: STIC-ILL  
Subject: art req. 09/993159

TI Histamine receptors  
AU Watanabe, Takehiko; Yanai, Kazuhiko; Fukui, Hiroyuki  
SO Tanpakushitsu Kakusan Koso (1997), 42(3), 327-334  
CODEN: TAKKAJ; ISSN: 0039-9450  
PB Kyoritsu  
LA Japanese

9162967

TI Histamine H1 receptor-mediated inhibition of potassium-evoked release of 5-hydroxytryptamine from mouse forebrains.  
AU Son L Z; Yanai K; Mobarakeh J I; Kuramasu A; Li Z Y; Sakurai E; Hashimoto  
SO BEHAVIOURAL BRAIN RESEARCH, (2001 Oct 15) 124 (2) 113-20.

TI IMPROGAN, A HISTAMINE DERIVATIVE, INDUCES ANTINOCEPTION IN HISTAMINE

RECEPTOR - DEFICIENT MUTANT MICE.  
AU Hough, L. B. (1); Nalwalk, J. W. (1); Mobarakeh, J. I.; Yanai, K.; Stadel,  
SO Society for Neuroscience Abstract Viewer and Itinerary Planner, (2002)  
Vol. 2002, pp. Abstract No. 156.15. <http://sfn.scholarone.com>. cd-rom.  
Meeting Info.: 32nd Annual Meeting of the Society for Neuroscience  
Orlando, Florida, USA November 02-07, 2002 Society for Neuroscience.  
DT Conference

TI Activation of spinal histamine H3 receptors inhibits mechanical nociception

AU Cannon, Keri E.; Nalwalk, Julia W.; Stadel, Rebecca; Ge, P.; Lawson, D.;  
SO European Journal of Pharmacology (2003), 470(3), 139-147

Michael C. Wilson  
CM1 12B05  
AU 1632  
703-305-0120

11436055

## 神經伝達物質受容体

## ヒスタミン受容体

渡邊建彦・福井裕行・谷内一彦

中枢ヒスタミン神經系は、その形態学的詳細が報告されて十余年になり、その機能についてもかなりわかつてきた。ヒスタミン  $H_1$ ,  $H_2$  受容体がクローニングされ、両者とも膜7回貫通型のG蛋白質共役の構造をとっていることが明らかにされた。また、生きているヒト脳における  $H_1$  受容体の分布がポジトロンエミッショントモグラフィー(PET)を用いて明らかにされ、ごく最近、 $H_1$  受容体遺伝子ノックアウトマウスがつくられた。シナップス前部に存在する  $H_3$  受容体はヒスタミン神經系以外にも存在することがわかり、今後の展開が期待される。

**Key words:** 【ヒスタミン】【 $H_1$  受容体】【 $H_2$  受容体】【ノックアウトマウス】

はじめに 本誌におけるヒスタミン受容体に関する総説<sup>1,2)</sup>以降の大きな進歩は、ヒスタミン  $H_1$ ,  $H_2$  受容体がクローニングされたこと、生きているヒト脳における  $H_1$  受容体の分布が、ポジトロンエミッショントモグラフィー(PET)により画像化されたこと、 $H_1$  受容体ノックアウトマウスが作製されたことであるので、これらを中心に述べたい。神經伝達物質としてのヒスタミンに関しては、ヒスタミンの合成酵素であるヒスチジン脱炭酸酵素、分解酵素であるヒスタミン-N-メチル基転移酵素のcDNAや遺伝子がクローニングされたり、シナップス前受容体として発見された  $H_3$  受容体が、ヒスタミン神經系以外の神經系にもヘテロ受容体として存在することが示され、多くの  $H_3$  作動薬、拮抗薬が開発されつつあり、また、中枢ヒスタミン神經系の機能に関して多くの進展があるが、誌面の制限のためすべて省略する。詳しくは、最近の総説<sup>3-6)</sup>を参照して

いただきたい。表1に  $H_1$ ,  $H_2$ ,  $H_3$  受容体の比較をまとめた。

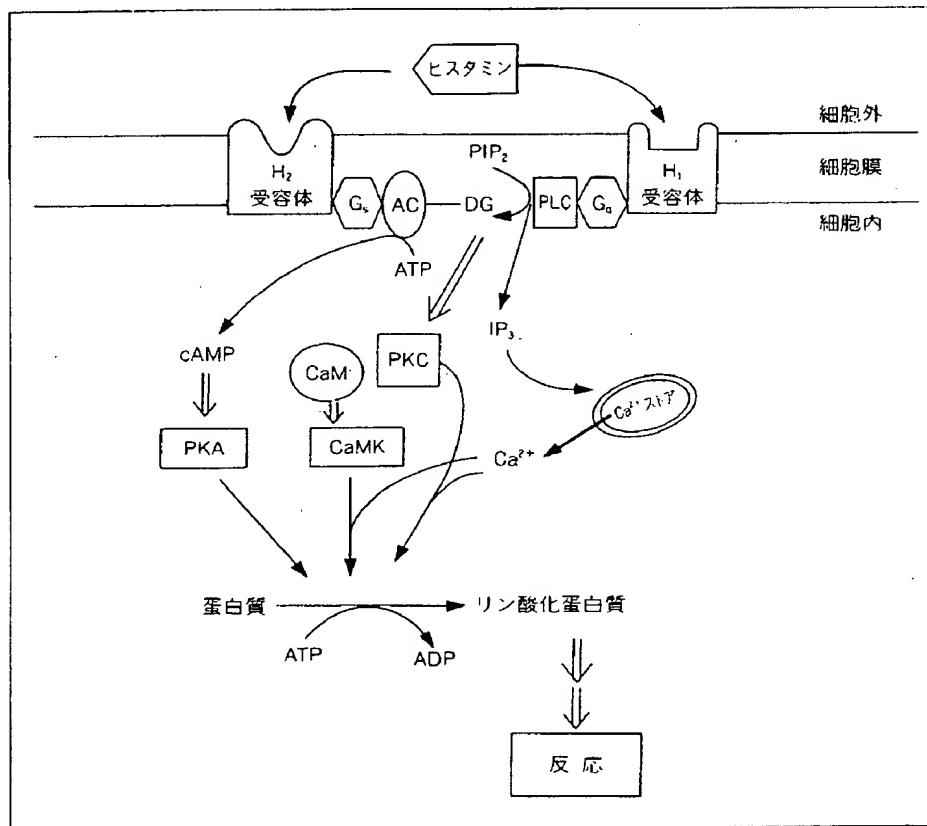
## I. シグナルransダクション

ヒスタミン神經のバリコシティから遊離されたヒスタミンは、 $H_1$ ,  $H_2$  受容体に結合して情報を伝達する<sup>3-6)</sup>。ヒスタミンが  $H_1$  受容体に結合すると、 $G_q$  蛋白質を介してホスホリバーゼC(PLC)が活性化され、ホスファチジルイノシトール-二リン酸(PIP<sub>2</sub>)からイノシトール1,4,5-三リン酸(IP<sub>3</sub>)とジアシルグリセロール(DG)を生成する(図1)。IP<sub>3</sub>は、細胞内  $Ca^{2+}$ ストア(ER)のIP<sub>3</sub>受容体に結合し  $Ca^{2+}$ を遊離し、細胞内  $Ca^{2+}$ 濃度を上昇させる。 $Ca^{2+}$ は、カルモジュリンキナーゼ(CaMK)を、また DGとともにプロテインキナーゼ(PKC)を活性化し、蛋白質のリン酸化を起

Takehiko Watanabe, Kazuhiko Yanai, 東北大学医学部第一薬理学教室(〒980-77 仙台市青葉区星陵町2-1) [1st Department of Pharmacology, Tohoku University School of Medicine] Seiryou machi, Aoba-ku, Sendai 980-77, Japan  
Hiroyuki Fukui, 大阪大学医学部第二薬理学教室(〒565 吹田市山田丘2-2) [2nd Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Osaka University, Yamadaoka, Suita 565, Japan]  
*Histamine Receptors*

表 I ヒスタミン H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>, H<sub>3</sub>受容体の比較

性質	H <sub>1</sub>	H <sub>2</sub>	H <sub>3</sub>
局在	血管, 平滑筋 中枢	胃, 心臓, 中枢 子宮 (ラット)	シナプス前部 ヘテロ受容体
染色体	3	5	?
分子量 (アミノ酸数)	56 K (487)	40 K (359)	?
セカンドメッセンジャー	IP <sub>3</sub> /Ca	cAMP	? (Ca?)
G蛋白質	G <sub>q</sub> /11	G <sub>s</sub>	G <sub>i</sub> /G <sub>o</sub> (?)
作動薬	2-メチルヒスタミン 2-チアゾリルエチラミン	4-メチルヒスタミン イムプロミジン	(R)α-メチルヒスタミン イメピップ, イメチット
拮抗薬	メピラミン ドキセピン	シメチジン ファモチジン	チオペラミド クロベンプロピット

図 I H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>受容体の細胞内情報伝達機構

G: G蛋白質, PLC: ホスホリバーゼC, PIP<sub>2</sub>: ホスファチジルイノシトール-ニリン酸, DG: ジアシルグリセロール, IP<sub>3</sub>: イノシトール1,4,5-三リン酸, AC: アデニル酸シクラーゼ, PKA: プロテインキナーゼA, PKC: プロテインキナーゼC, CaMK: カルモジュリンキナーゼ。

こす。リン酸化される蛋白質と作用の間の関係は、まだよくわかっていない。一方、ヒスタミンがH<sub>2</sub>受容体に結合すると、G<sub>s</sub>蛋白質を介してアデニル酸シクラーゼ(AC)が活性化され、ATPからcAMPが生成される。cAMPはプロテインキナーゼA(PKA)を活性化

活性化されるCa<sup>2+</sup>依存性のCl<sup>-</sup>チャネルの開口で生じるCl<sup>-</sup>電流が測定された。得られたcDNAクローニングは全長約2.9kbで、コーディング領域のアミノ酸配列から7回の膜貫通領域が想定され、長い第3ループとN末端部にグリコシル部位を有する典型的なG蛋白質共役

し、蛋白質のリン酸化を起こす。Traiffortらは、H<sub>2</sub>受容体を薬理学的に詳細に検討し、従来から知られていたcAMP産生以外に、アラキドン酸遊離を阻害することを見いだした<sup>7</sup>。H<sub>1</sub>受容体は、アラキドン酸遊離を促進することが知られており、興味深い。またH<sub>2</sub>受容体を介したCa<sup>2+</sup>シグナルも関係するという報告もある<sup>8,9</sup>。

## II. ヒスタミン受容体の構造

### 1. H<sub>1</sub>受容体の構造

1991年、山下らによりウシ副腎髓質のcDNAライブラリーから、アフリカツメガエルの卵母細胞を用いる発現スクリーニング法により、ヒスタミンH<sub>1</sub>受容体がクローニングされた<sup>10</sup>。すなわち、前述のようにH<sub>1</sub>受容体を介した細胞内Ca<sup>2+</sup>濃度の上昇により活

受容1  
膜貫  
ノア  
スパ  
シ、  
トのI  
ミノ|  
領域  
細胞  
(90%  
この  
ンド  
役部  
る。 太  
変異  
スタ  
いる  
のア  
する  
とイ  
のN  
アミ  
Tyr  
る。  
的に  
が、  
介し  
タミ  
Vの  
にβ  
TM  
体の  
る。  
ン酸  
ナリ  
位で  
体と  
容体  
シク  
容体  
スト

受容体であった(図2)。第3膜貫通領域(TM-III)には、モノアミン受容体に共通するアスパラギン酸残基がある。ウシ、ラット、モルモット、ヒトのヒスタミンH<sub>1</sub>受容体のアミノ酸配列の相同性は膜貫通領域と膜貫通領域に近接した細胞内領域が非常に高い(90%以上)ことが判明した。この相同性の高い領域にリガンド結合部位、蛋白質との共役部位が含まれると考えられる。

太田らは、部位特異的突然変異により、図3のようなヒスタミン結合部位を推定している<sup>11)</sup>。すなわち、ヒスタミンのアミノ基は、TM-IIIに存在するAsp107のカルボキシル基とイオン結合、イミダゾールのN<sup>+</sup>はTM-VのAsn198のアミド基、N<sup>+</sup>はTM-VIのTyr431のOHと水素結合する。TM VのLys191は直接的にヒスタミンと結合しないが、Tyr431との水素結合を介して間接的に受容体とヒスタミンの結合に関与する。TM-VのThr194はトポロジカルにβ-アドレナリン受容体のTM Vのセリンに、H<sub>2</sub>受容体のアスパラギン酸に相当する。セリンおよびアスパラギン酸残基はそれぞれ、アドレナリン、ヒスタミンの結合部位であり、アデニル酸シクラーゼ共役型受容体の受容体とリガンド結合様式に統一性がある。しかし、H<sub>1</sub>受容体のThr194はリガンド結合部位でなく、アデニル酸シクラーゼ共役型受容体とホスホリパーゼC共役型受容体のリガンド結合様式が異なっている。アンタゴニスト結合部位は、Asp107とTyr431が重要であるらしい(福井:未発表)。

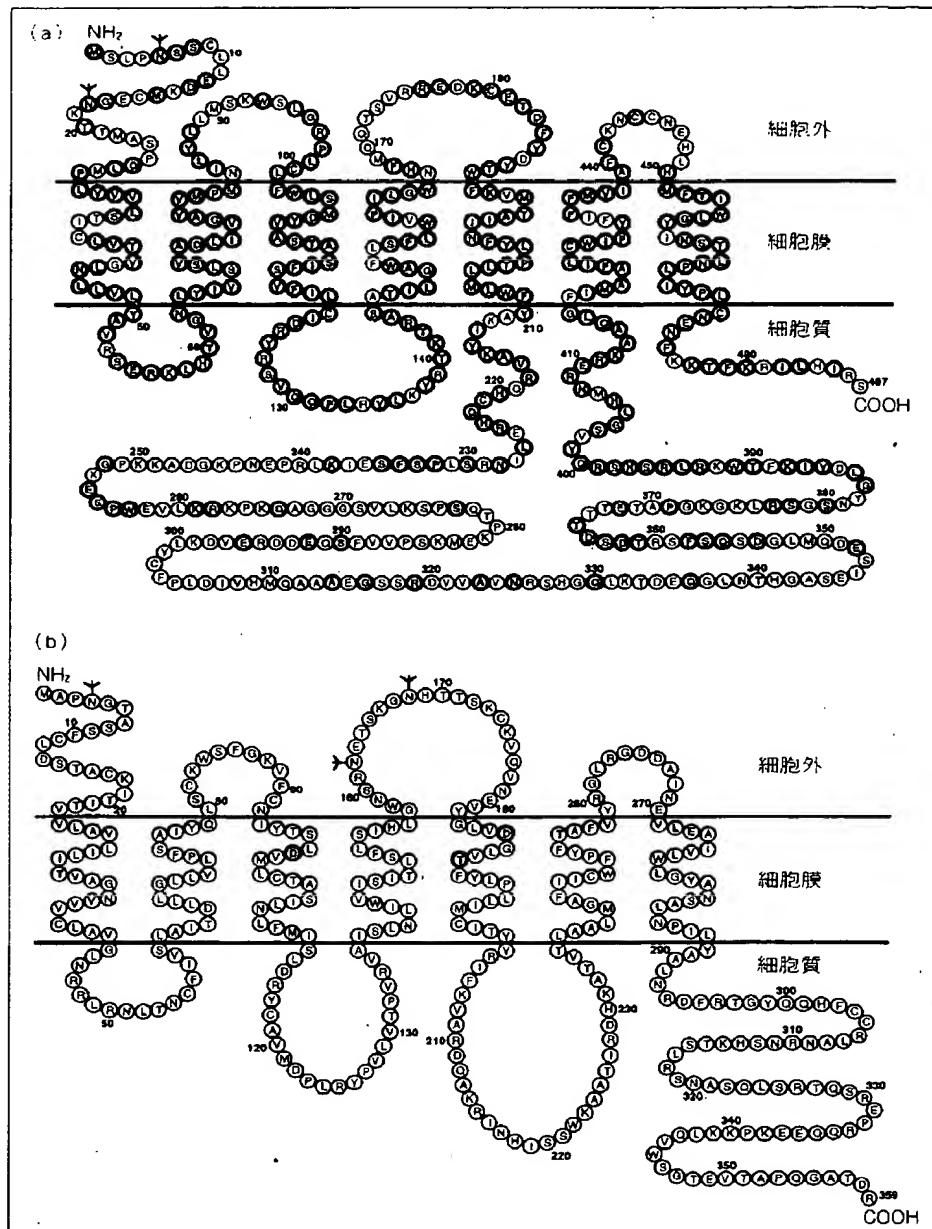


図2 H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>受容体の構造  
ヒトのヒスタミン受容体アミノ酸配列の細胞膜に対するトポロジー。(a) H<sub>1</sub>受容体。太い丸で囲んだアミノ酸残基はヒト、ウシ、ラット、モルモットの受容体に共通の残基。(b) H<sub>2</sub>受容体。太い丸で囲んだアミノ酸残基はヒスタミン結合部位。H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>受容体の†印のついたアスパラギン残基は糖鎖付加可能部位。

い(福井:未発表)。

## 2. H<sub>1</sub>受容体の調節機構: ヒスタミンH<sub>1</sub>受容体のアップリギュレーション

HeLa細胞に発現するH<sub>1</sub>受容体はホルボールエステル(PMA)の処理により24時間のタイムコースで受

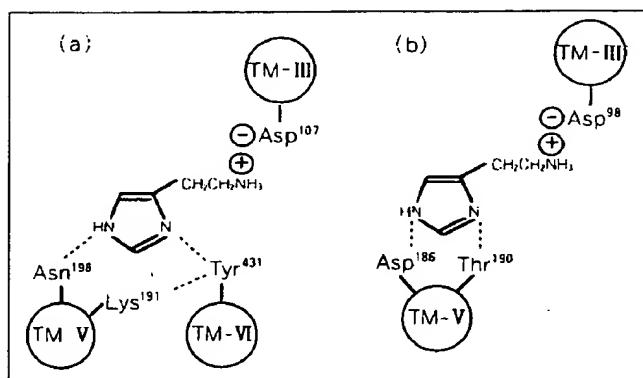


図 3  $H_1$ ,  $H_2$  受容体におけるヒスタミンの結合部位  
ヒスタミンとヒスタミン受容体の結合様式を示す模式図。(a)  $H_1$  受容体。(b)  $H_2$  受容体。TM-III, TM-V, TM-VI: それぞれ第III, 第V, 第VI膜貫通領域, +, -: イオン結合, ···: 水素結合。

容体量が2~3倍に増加した<sup>12)</sup>。このPMAの作用にはプロテインキナーゼCが関与すると考えられる。そして、アップレギュレーションは $H_1$ 受容体遺伝子の転写の増加によることが明らかとなった。プライマー伸長法により $H_1$ 受容体遺伝子の5'-ノンコーディング領域においてコーディング領域から約200塩基の塩基配列にプロモーター活性が認められ、PMAはプロモーター活性を2.5倍増加させた。このプロモーター領域にはホルボールエステルに対するインデューサー結合部位、AP-1の類似配列が見いだされた。次に、この $H_1$ 受容体アップレギュレーションの細胞内情報伝達における意義を調べた。ホルボールエステルにより $H_1$ 受容体が2.5倍増加したHeLa細胞において、ヒスタミン刺激によるIP<sub>3</sub>の蓄積は無処理の細胞に比べて2.5倍増加した。CHO細胞に強制発現させた $H_1$ 受容体刺激によるIP<sub>3</sub>の蓄積の程度はCHO細胞における受容体発現量に依存していた(福井:未発表)。以上のことから、 $H_1$ 受容体情報伝達において受容体量は情報量を決める重要な因子であり、プロテインキナーゼCの関与する受容体量と情報伝達の調節機構の存在が明らかになった。

$H_1$ 受容体アップレギュレーションによる受容体情報伝達の調節機構が24時間の経過であるのに反し、よく知られた調節機構である $H_1$ 受容体の脱感作(ダウンリギュレーション)は数分の経過でひき起こされる。そして、両方の機構にプロテインキナーゼCが関与している<sup>12)</sup>。しかし、それぞれの機構には異なるプロテインキナーゼCサブタイプが関与しているようである。脱

感作には $\alpha$ および $\beta$ が関与し、アップレギュレーションにはそれ以外のサブタイプが関与するがまだ同定はされていない。

### 3. $H_2$ 受容体の構造

一方、 $H_2$ 受容体のほうは、 $H_1$ 受容体より少し前にGantzらによりユニークなストラテジーによりクローニングされた<sup>13)</sup>。すなわち、 $H_2$ 受容体が大量に存在するイヌの壁細胞より調製したcDNAライブラリーを、G蛋白質にリンクした受容体の共通部配列の多い第IIIと第VI膜貫通部分に相当するオリゴヌクレオチドをプローブしてスクリーニングした。得られたクローンをJ細胞に発現させ、ヒスタミンによるcAMPの増加、[<sup>3</sup>H]チオチジン結合能を指標に $H_2$ 受容体を同定した。 $H_2$ 受容体におけるヒスタミン結合部位は、Asp98(TM-III), Asp186(TM-V), Thr190(TM-V)である<sup>14)</sup>。 $H_1$ ,  $H_2$ 受容体間には、あまり相同意はないようである(40%)。 $H_1$ ,  $H_2$ 受容体ともその後、種々の動物からクローニングされ、両者の遺伝子も単離された。いずれもイントロンをもたないシングルエキソンからなる<sup>15)</sup>。

### 4. メピラミン結合蛋白質

[<sup>3</sup>H]メピラミンはヒスタミン $H_1$ 受容体を標識するラジオリガンドである。ヒスタミンの作用が明確ではない肝臓に[<sup>3</sup>H]メピラミンに結合する蛋白質(mepyramine binding protein; MBP)の存在が見いだされた<sup>15)</sup>。精製されたMBPの部分1次構造はシトクロムP450<sub>2D</sub>と90%以上相同であることが見いだされ、MBPはP450<sub>2D</sub>に対する抗体により標識された<sup>16)</sup>。しかし、MBPの分子量は56Kで52KのP450<sub>2D</sub>とは明らかに異なり、MBPはシトクロムP450<sub>2D</sub>ファミリーに属する新たなアイソザイムであると考えられる。

MBPへの[<sup>3</sup>H]メピラミンの結合はP450<sub>2D</sub>の阻害薬であるキニーネにより強く抑制された( $K_i = 4\text{nM}$ )。[<sup>3</sup>H]メピラミンのヒスタミン $H_1$ 受容体への結合に対してはキニーネによる阻害はMBPに対するより10,000倍弱かった。この性質を利用し、キニーネの1 $\mu\text{M}$ 存在、非存在下に[<sup>3</sup>H]メピラミン結合試験を行なうとヒスタミン $H_1$ 受容体とMBPが区別して標識されることを見いだした<sup>17)</sup>。その結果、末梢の種々の臓器に $H_1$ 受容体とMBPがともに発現することが明らかとなった。脳においては大脳皮質はMBPをほとんど発現していない

のに反し、小脳ではある程度の MBP が発現した。

### III. PETを用いたヒト脳におけるH<sub>1</sub>受容体の分布

*in vitro* の結合実験では、[<sup>3</sup>H] メピラミン（ピリラミンともいわれている。いわゆる古典的抗ヒスタミン薬の [<sup>3</sup>H] 標識体）と [<sup>3</sup>H] ドキセピン（三環系抗うつ薬で強い H<sub>1</sub> 拮抗作用をもつ）がよく用いられる。ヒト脳において H<sub>1</sub> 受容体を生きている状態で観察するためにサイクロトロンで製造されるポジトロン放出核種である [<sup>11</sup>C]（半減期 20.38 分）でメピラミンとドキセピンを標識した。ヒトに投与し、PET によってヒスタミン H<sub>1</sub> 受容体の分布と密度を測定すると、H<sub>1</sub> 受容体は前頭葉、帯状回、側頭葉に多く分布して、小脳、脳幹に少なかった<sup>18)</sup>（図 4）。

痙攣とヒスタミン H<sub>1</sub> 受容体の関係が古くから指摘されていたため、ヒトてんかん症例（複雑部分発作）によりヒスタミン H<sub>1</sub> 受容体の分布を観察した<sup>19)</sup>。てんかん焦点において [<sup>11</sup>C] リガンドの著しい結合能の増加を認め、H<sub>1</sub> 受容体を介する神経伝達がてんかんの病態生理に深く関与することがわかった。また最近、古典的抗ヒスタミン薬（ジフェンヒドラミン、メピラミン、クロルフェニラミンなど）と異なり、眠気や鎮静などの中枢性の副作用の少ない第 2 世代の抗ヒスタミン薬（テルフェナジン、エビナスチンなど）が開発された。第 1 世代、第 2 世代の抗ヒスタミン薬のヒト脳 H<sub>1</sub> 受容体占拠率を PET にて測定したところ、第 1 世代の抗ヒスタミン薬は 80% 近

くの H<sub>1</sub> 受容体を占拠して眠気や鎮静などをひき起こすが、第 2 世代の抗ヒスタミン薬の H<sub>1</sub> 受容体占拠率は 20% 以下であった<sup>20)</sup>。このように生きているヒト脳において受容体を測定できる PET は、ヒトの神経化学に有用な情報をもたらす。

### IV. H<sub>1</sub>受容体遺伝子ノックアウトマウス

ごく最近のトッピクスは、ヒスタミン H<sub>1</sub> 受容体の遺伝子欠損（ノックアウト）（HIKO）マウスが作製され

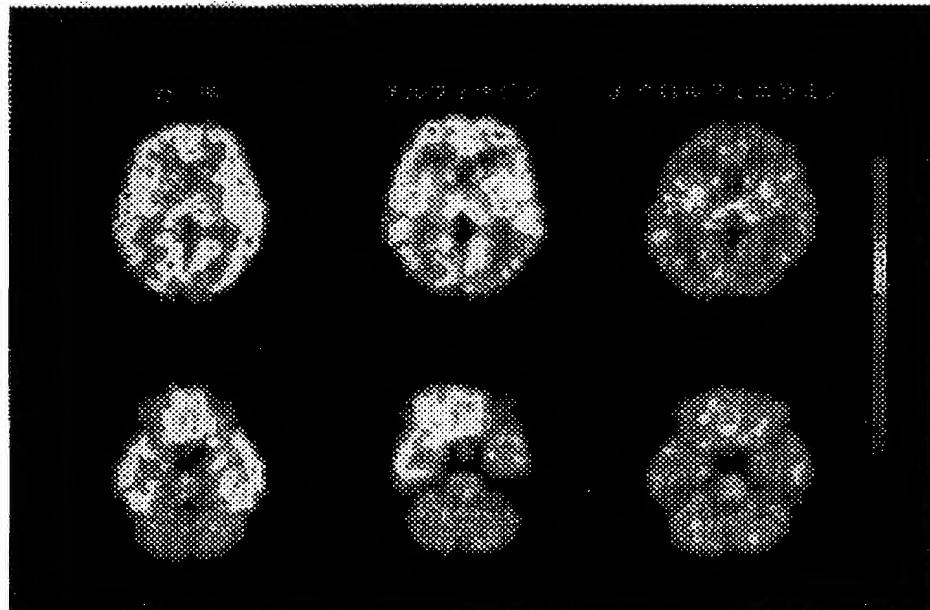


図 4 ヒト脳のヒスタミン H<sub>1</sub> 受容体測定

正常ボランティア（20 歳台の若年者）に 10~15 mCi（比放射能約 1000 mCi/μmol）の [<sup>11</sup>C] ドキセピンを静注 45~90 分後の画像。CTI931 型カメラにて OM-line 約 +50, 20 mm の断層面を作成した。対照（薬を服用していない）では高い放射能が、大脳皮質、とくに前頭葉、側頭葉、海馬、視床に認められ、小脳、橋などでは低い放射能しか認められない。ジクロルソエニラミン（2 mg）を服用 60 分後に H<sub>1</sub> 受容体の分布を調べると、この特異的分布が遮断される。脳に移行しないとされるテルフェナジン（60 mg）を服用しても H<sub>1</sub> 受容体の分布は遮断されない。

表 2 ヒスタミン H<sub>1</sub>受容体遺伝子ノックアウトマウスの特徴

野生型との違い	予想されるヒスタミンの生理的意義
新規環境における探索行動の減少	情動、意欲
昼間における移動運動の増加	概日リズムの維持
夜間における移動運動の減少	覚醒
侵入者への攻撃の低下	攻撃性、ストレス、意欲
痙攣持続時間の延長	痙攣抑制
排便・排尿回数の増加	情動、ストレス
高架式迷路試験での潜時の延長	学習、動機づけ、意欲

の受  
ら  
つ  
な  
な  
阻  
き  
まV. 一  
て  
タ  
で  
①  
②  
に  
バ  
サ  
る  
作  
除  
に  
関お  
ぐ  
基  
役  
な  
た  
ラ  
ト氏  
私  
所

たことである<sup>21)</sup>。そのストラテジーは、よく行なわれているマウス  $H_1$  受容体遺伝子の一部にネオマイシン耐性遺伝子を組み込んだベクターを調製し、これを ES 細胞に導入し相同組換えを起こさせ、初期胚にマイクロインジェクトする。この胚盤胞を仮親の子宮内に戻してキメラマウスを作製し、野生型と交配して HIKO マウスを作製した。その HIKO マウスの評価であるが、ヒスタミンによる平滑筋の収縮など  $H_1$  受容体を介する末梢臓器での反応は、マウスではほとんど起こらないので、評価が非常に困難である<sup>21)</sup>。HIKO マウス (-/-) と野生型マウス (+/+) の間で有意な差はなかった。

一方、脳では [<sup>3</sup>H] メピラミン結合実験、オートラジオグラフィーとも予想通りの結果が得られた。とくに、 [<sup>3</sup>H] メピラミン結合は、HIKO マウスの脳ではまったく認められず、 [<sup>3</sup>H] ドキセピン結合をスキヤッチャードプロットで解析すると、野生型マウスの脳においては二相性になるが、 HIKO マウスにおいては高親和性結合のみが消失し、低親和性結合は残存する(図 5)。

したがって、われわれが PET

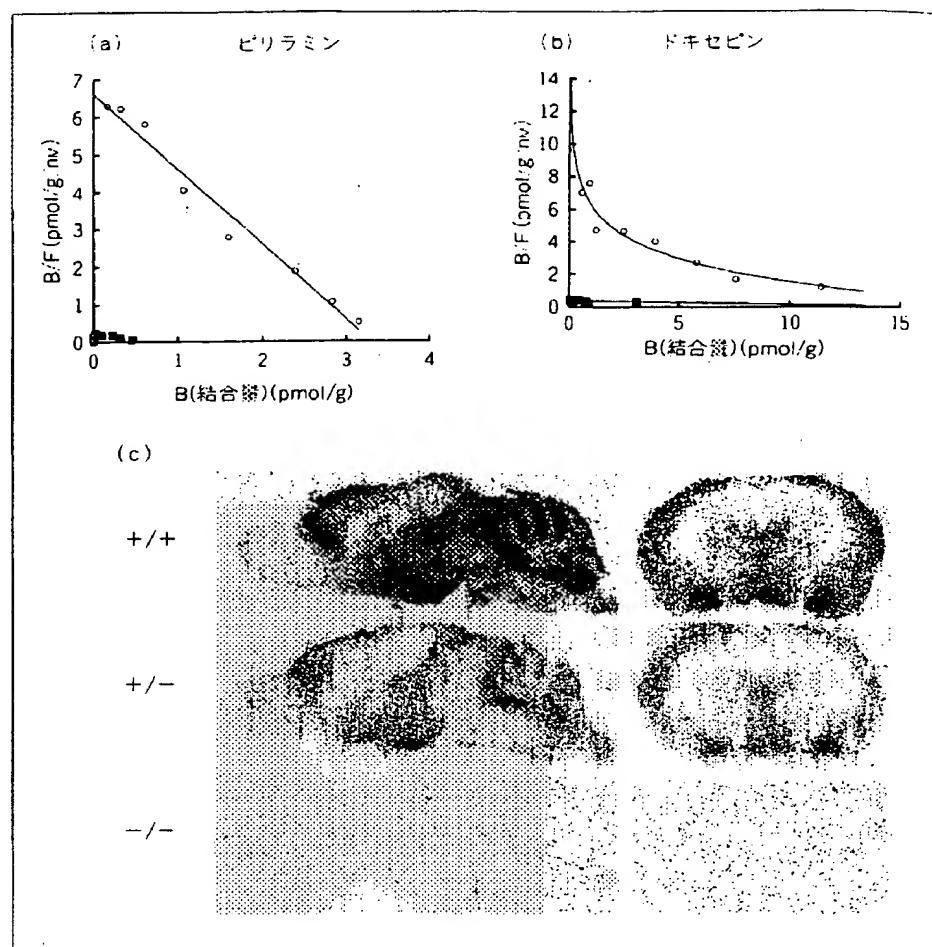


図 5 ヒスタミン  $H_1$  受容体遺伝子ノックアウトマウス脳への [<sup>3</sup>H] ピリラミン、 [<sup>3</sup>H] ドキセピンの結合

(a) [<sup>3</sup>H] ピリラミンによる結合のスキヤッチャードプロット解析で +/+ では直線になり結合が単一であることを示しているが、 -/- では特異結合が消失する。(b) [<sup>3</sup>H] ドキセピンの結合のスキヤッチャードプロット解析。+/- は高親和性と低親和性結合の二相性の結合がみられるが、 -/- では高親和性結合のみが消失する。ドキセピンの高親和性結合が  $H_1$  受容体への結合であることがわかる。(c) 受容体オートラジオグラフィー。+/- マウスでは、小脳、視床下部、視床、大脳皮質、帯状回に多く  $H_1$  受容体が分布し、 +/- マウスではほぼ半分の結合量になり、 -/- マウスにおいて結合が消失する。このように脳における結合は  $H_1$  受容体を反映しているが、末梢組織では +/+ マウスと -/- マウスの間にあまり結合の差異がない。

\*1 たとえば、よく知られている回腸のヒスタミンによる収縮は、モルモットでは非常に鋭敏であるが、ラット、マウスではほとんど収縮しない。また、ヒスタミンを静注したときの致死量は、モルモットでは 0.3 mg/kg である（この死因は、窒息である）が、ラット、マウスではそれぞれ 500, 1000 mg/kg で実際上死ない。

\*2 末梢臓器においては [<sup>3</sup>H] メピラミン（ピリラミン）を用いる結合実験でも、HIKO マウスと野生型マウスの間に特異的な結合能の違いはあまりなかった。脳においては [<sup>3</sup>H] メピラミンや [<sup>3</sup>H] ドキセピンを用いて結合実験により  $H_1$  受容体を測定することができるが、末梢臓器の多くでは結合実験により測定でないことを意味している。すなわち、末梢組織では [<sup>3</sup>H] メピラミンは、  $H_1$  受容体以外の結合が  $H_1$  受容体への特異的結合より逆倒的に多いことになる。そのひとつの可能性は II-4 項で述べたように、 [<sup>3</sup>H] メピラミンはシトクロム P450 の 1 つ、 P450<sub>IID</sub> に結合するという事実であろう<sup>16)</sup>。

の研究に用いている濃度の [<sup>3</sup>H] ドキセピン<sup>18)</sup> は、H<sub>1</sub> 受容体に特異的に結合していることが確認された<sup>\*2</sup>。さらに、行動薬理学的解析から興味深い知見が得られつつある。自発運動(移動行動)、探索行動、攻撃性行動などから得られたデータでは、HIKO マウスは、新規な環境では積極的な行動がみられなくなりおとなしくなる(表 2)。これらの結果は、ヒスチジン脱炭酸酵素阻害剤や H<sub>1</sub> 受容体作動薬、拮抗薬を用いて行なわれてきた薬理学的な実験結果を確認するものであり、現在までのところ予想外の新規な知見は得られていない。

## V. ヒスタミン H<sub>3</sub> 受容体

H<sub>3</sub> 受容体はヒスタミン神経の自己受容体としてニューロンからのヒスタミンの遊離を制御する受容体として提唱された<sup>22,23)</sup>。多くの H<sub>3</sub> 受容体アゴニスト、アンタゴニストが開発され、薬理学的な研究はかなり進んでいるが、その本体は依然不明である。明確なことは、① G 蛋白質により修飾を受けること(たぶん G<sub>i</sub>/G<sub>o</sub>)、② ヒスタミン神経の前シナプスのみでなく後シナプスにも存在して(ヘテロレセプター)、セロトニン、ドーパミン、GABA、ノルアドレナリン、アセチルコリン、サブスタンス Pなどの多くの伝達物質の遊離を調節すること、③ 何らかのメカニズムにて Ca<sup>2+</sup> チャネルに作用することなどがあげられる<sup>24-26)</sup>。また H<sub>3</sub> 受容体は除神経後の過感受性に伴い後シナプス側において顕著に増加することが知られており、神経伝達に一般的に関与していると考えられつつある<sup>27,28)</sup>。

**おわりに** 以上、述べたようにヒスタミン受容体をめぐる最近の進歩は著しいものがあり、これらの知見に基づいていっそう、ヒスタミンの生理、病態における役割の理解が深まるであろう。しかしながらではない不明な点として、H<sub>3</sub> 受容体の構造とその本態、またヒスタミンの不活性機構に関与すると考えられるトランスポーターがあげられる。H<sub>3</sub> 受容体とヒスタミントランスポーターの分子生物学的進展が期待される。

本稿にて紹介した筆者らの研究は、大阪大学医学部(山下政克氏、藤本勝巳氏、劉業奇氏、堀尾嘉幸氏)、大阪医科大学(太田和美氏、水口博之氏、鏡山博行教授)、大阪バイオサイエンス研究所(洲鍛利茂氏、坂本和一氏、伊藤誠二氏)、東北大学サイクロト

ロン RI センター(伊藤正敏教授、井戸達雄教授)、九州大学生体防御医学研究所(渡辺 武教授、井上 勲氏)との共同研究であり、あわせて深く感謝いたします。H<sub>2</sub> 受容体については田城孝雄氏(東大医学部第一内科)のご教示を得た。

## 文 献

- 1) 渡邊建彦・前山一隆・和田 博 : 蛋白質 核酸 酵素, 29, 1443-1458 (1984)
- 2) 福井裕行・渡邊建彦・和田 博 : 蛋白質 核酸 酵素, 35, 718-733 (1990)
- 3) Schwartz, J. C., Arrang, J. M., Garbarg, M., Pollard, H., Ruat, M. : *Physiol. Rev.*, 71, 1-51 (1991)
- 4) Fukui, H., Yanai, K. : in *Methods in Neurotransmitter and Neuropeptide Research* (ed. Parves, S. H., Naoi, M., Nagatsu, T., Pravez, S.), pp. 141-188, Elsevier (1993)
- 5) Onodera, K., Yamatodani, A., Watanabe, T., Wada, H. : *Progr. Neurobiol.*, 42, 685-702 (1994)
- 6) Leurs, R., Smit, M. J., Timmerman, H. : *Pharmacol. Ther.*, 66, 413-463 (1995)
- 7) Traiffort, E., Ruat, M., Arrang, J.-M., Leurs, R., Piomelli, D., Schwartz, J. C. : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 89, 2649-2653 (1992)
- 8) Mitsuhashi, M., Mitsuhashi, T., Payan, D. G. : *J. Biol. Chem.*, 264, 18365-18362 (1989)
- 9) Delvalle, J., Wang, L., Gantz, I., Yamada, T. : *Am. J. Physiol.*, 263, G967-972 (1992)
- 10) Yamashita, M., Fukui, H., Sugama, K., Horio, Y., Ito, S., Mizuguchi, H., Wada, H. : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 88, 11515-11519 (1991)
- 11) Ohta, K., Hayashi, H., Mizuguchi, H., Kagamiyama, H., Fujimoto, K., Fukui, H. : *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 203, 1096-1101 (1994)
- 12) Fukui, H., Horio, Y. : in *Receptor Desensitization and Ca<sup>2+</sup>-Signaling* (ed. Uchida, M. K.), pp. 107-118, Japan Scientific Societies Press (1996)
- 13) Gantz, I., Schaffer, M., DelValle, J., Logdson, G., Campbell, V., Uhler, M., Yamada, T. : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 88, 429-433 (1991)
- 14) Gantz, I., DelValle, J., Wang, L., Tashiro, T., Munzert, G., Guo, Y., Kondo, Y., Yamada, T. : *J. Biol. Chem.*, 267, 20840-20843 (1992)
- 15) Imoto, M., Tsuchie, K., Tanabe, M., Sugiyama, S., Ozawa, T. : *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 127, 885-889 (1985)
- 16) Fukui, H., Mizuguchi, H., Liu, Y. Q., Wang, N. P., Hayashi, H., Kanagawa, K., Wakamiya, T., Leurs, R., Shiba, T., Matsuo, H. : *J. Biochem.*, 117, 993-998 (1995)

- 17) Liu, Y. Q., Horio, Y., Fujimoto, K., Fukui, H. : *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **268**, 959-964 (1994)
- 18) Yanai, K., Watanabe, T., Yokoyama, H., Meguro, K., Hatazawa, J., Iwata, R., Ishiwata, K., Takahashi, T., Ido, T. : *Neurosci. Lett.*, **137**, 145-148 (1992)
- 19) Iinuma, K., Yokoyama, H., Otsuki, T., Yanai, K., Watanabe, T., Ido, T., Itoh, M. : *Lancet*, **341**, 238 (1993)
- 20) Yanai, K., Ryu, J. H., Watanabe, T., Iwata, R., Ido, T., Sawai, Y., Ito, K., Ito, M. : *Brit. J. Pharmacol.*, **116**, 1649-1655 (1995)
- 21) Inoue, I., Yanai, K., Kitamura, D., Taniuchi, I., Kobayashi, T., Watanabe, T., Watanabe, T. : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **93**, 13316-13320 (1996)
- 22) Arrang, J. M., Garbarg, M., Schwartz, J. C. : *Nature*, **302**, 832-837 (1983)
- 23) Arrang, J. M., Garbarg, M., Lanelot, J. C., Lacomate, J. M., Pollard, H., Robba, M., Schunach, W., Schwartz, J. C. : *Nature*, **327**, 117-123 (1987)
- 24) Clark, E. A., Hill, S. J. : *Eur. J. Pharmacol.*, **296**, 223-225 (1996)
- 25) Endou, M., Poli, E., Levi, R. : *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **269**, 221-229 (1994)
- 26) Oike, M., Kitamura, K., Kuriyama, H. : *J. Physiol. (Lond.)*, **448**, 133-152 (1992)
- 27) Ryu, J. H., Yanai, K., Zhao, X. L., Watanabe, T. : *Brit. J. Pharmacol.*, **118**, 585-592 (1996)
- 28) Nakagawa, Y., Yanai, K., Ryu, J. H., Kiyosawa, M., Tamai, M., Watanabe, T. : *Brain Res.*, **643**, 74-80 (1994)

は  
ア  
の  
た  
脳  
鎮  
癌  
る  
と  
的  
起  
力  
行  
ら  
の  
ド  
—  
M:  
京  
U:  
O: